

## I

*(Säädökset, jotka on julkaistava)***NEUVOSTON ASETUS (EY) N:o 2821/98,****annettu 17 päivänä joulukuuta 1998,****rehujen lisäaineista annetun neuvoston direktiivin 70/524/ETY muuttamisesta  
siltä osin kuin se koskee tiettyjen antibioottien hyväksymisen peruuttamista**

EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon vuoden 1994 liittymisasiakirjan, ja erityisesti sen 151 artiklan yhdessä asiakirjan liitteessä XV olevan VII osaston E kohdan 4 alakohdan kanssa,

ottaa huomioon rehujen lisäaineista 23 päivänä marraskuuta 1970 annetun neuvoston direktiivin 70/524/ETY (1), ja erityisesti sen 11 artiklan 3 kohdan,

ottaa huomioon komission ehdotuksen,

sekä katsoo, että

vaaraksi eläinten tai ihmisten terveydelle tai ympäristölle,

(1) Ruotsin kuningaskunnan on sallittu liittymisasiakirjan liitteen XV määräysten mukaisesti säilyttää ennen liittymistä voimassa ollut lainsäädäntönsä 31 päivään joulukuuta 1998 siltä osin kuin on kyse antibioottien ryhmään kuuluvien lisäaineiden käytämisen kieltämisestä rehuissa; Ruotsin kuningaskunta on jättänyt 2 päivänä helmikuuta 1998 yksityiskohtaisin tieteellisin perusteluin varustetut avilamysiini-, sinkkibasitrasiiini-, flavofosfolipoli-, ardasiiini- ja avoparsiini-, spiramysiini-, tylosiinifosfaatti- ja virginiamysiiniantibiootteja koskevat mukautuspyynnöt; komission on tehtävä Ruotsin kuningaskunnan esittämiä mukautuspyyntöjä koskeva päätös ennen 31 päivää joulukuuta 1998,

(2) direktiivin 70/524/ETY 11 artiklan mukaan jäsenvaltio voi väliaikaisesti keskeyttää jonkin direktiivissä luetellun lisäaineen käytön sallimisen, jos se kyseisten säännösten voimaantulon jälkeen ilmeneistä uusista tiedoista tai aiempien tietojen uudesta arvioinnista johtuen toteaa yksityiskohtaisiin perusteluihin nojautuen, että kyseinen lisäaine on

(3) Suomen tasavalta on sille liittymisasiakirjassa määrättyjen velvoitteiden mukaisesti 12 päivänä maaliskuuta 1997 toimittamiinsa yksityiskohtaisiin perusteluihin nojautuen kieltänyt sille liittymisasiakirjassa myönnetyn poikkeuksen päätyttyä tylosiinifosfaatin ja spiramysiinin käytön rehuissa alueellaan 1 päivästä tammikuuta 1998,

(4) Tanskan kuningaskunta on 15 päivänä tammikuuta 1998 kieltänyt alueellaan virginiamysiinin käytön rehuissa; se on antanut 13 päivänä maaliskuuta 1998 ja 1 päivänä huhtikuuta 1998 muille jäsenvaltioille ja komissiolle tiedoksi yksityiskohtaiset perustelut, joissa täsmennetään päätökseen johtaneet syyt,

(5) direktiivin 70/524/ETY 3 a artiklan e kohdan nojalla aineen käyttöä ei sallita, jos se ihmisten tai eläinten terveyttä koskevista painavista syistä on rajoitettava lääkinnällisiin tai eläinlääkinnällisiin tarkoituksiin,

(6) glykopeptideihin kuuluvan avoparsiinin hyväksyminen on suojaavana varotoimenpiteenä peruutettu 30 päivänä tammikuuta 1997 (2); komission on tarkasteltava tätä kieltoa uudelleen ennen 31 päivää joulukuuta 1998 niiden tulosten perusteella, jotka saadaan antibioottien, erityisesti glykopeptidien käytön vuoksi kehittyneitä vastustuskykyä koskevista tutkimuksista sekä antibioottia saaneilla eläimillä suoritettavasta mikrobivastustuskyvyn valvontajohjelmasta, jonka toteuttavat erityisesti kyseisten lisäaineiden liikkeelle laskemisesta vastaavat henkilöt; koska komissio ei tähän päivään mennessä ole saanut mitään uusia asiaan liittyviä tietoja, kiellon uudelleentarkastelu ei ole perusteltua,

(1) EYVL L 270, 14.12.1970, s. 1, direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 98/19/EY (EYVL L 96, 28.3.1998, s. 39).

(2) Rehujen lisäaineista annetun neuvoston direktiivin 70/524/ETY muuttamisesta 30 päivänä tammikuuta 1997 annettu komission direktiivi 97/6/EY (EYVL L 35, 5.2.1997, s. 11).

- (7) toisen glykopeptidin, ardasiinin, hyväksymistä on päätetty 12 päivänä tammikuuta 1998<sup>(1)</sup> olla varotoimenpiteenä pidentämättä ennen kuin avoparsiinista vielä tehtävien tutkimusten tulokset ovat käytettävissä,
- (8) komissio on kuullut eläinten ravitsemusta käsittelevää tiedekomiteaa siitä, olisiko tylosiinifosfaatin ja spiramysiinin käyttö eläinten tai ihmisten terveyttä koskevien painavien syiden vuoksi rajoitettava yksinomaan eläinlääkinnälliseen käyttöön; tutkittuaan Suomen perustelut näiden makrolidien lisäaineina käytön kieltämiseksi mainittu komitea toteaa 5 päivänä helmikuuta 1998 antamassaan lausunnossa, etteivät esitetyt tiedot riitä osoittamaan, että makrolidien käyttö rehujen lisäaineena olisi merkittävä riskitekijä ihmisten tai eläinten terveydelle ja että riittävien makrolidiresistenssin epidemiologiaa ja leviämistä koskevien kokeellisten tietojen puuttuessa näiden aineiden käyttöä lisäaineina ei ole syytä kieltää,
- (9) eläinten ravitsemusta käsittelevä tiedekomitea myöntää kuitenkin, että makrolidien laajempi käyttö rehujen lisäaineina vaikuttaa pitkällä aikavälillä merkittävästi enemmän vastustuskykyisten bakteerien valikoitumispaaneeseen kuin jos makrolideja käytettäisiin vain eläinten lääkehoitoon; eläinten ravitsemusta käsittelevä tiedekomitea myöntää kuitenkin, että vastustuskykyisten enterokokkien tai *erm*-resistenssigeenien siirtymisen todennäköisyys eläimestä ihmiseen on sitä suurempi mitä suurempi on vastustuskykyisten enterokokkien suhteellinen lukumäärä eläimissä; eläinten ravitsemusta käsittelevän tiedekomitean käsityksen mukaan resistenssin kasvamisesta ihmiselle aiheutuvan todellisen riskin mahdollisuutta ei ole todistettu mutta ei myöskään suljettu pois, vaikka sen mielestä voisi odottaa, että todellinen riski näytettäisiin toteen tulevaisuudessa,
- (10) eläinten ravitsemusta käsittelevä tiedekomitea toteaa lisäksi, että lähes kaikki sioista eristetyt tylosiinille vastustuskykyiset enterokokit ovat vastustuskykyisiä myös erytromysiinille, joka on ihmislääkinnässä tärkeä makrolidiantibiootti erityisesti hengitystietulehdusten hoidossa; se toteaa, että vaikkei Suomi ole testannut ristiresistenssiä linkosamideille ja streptogramiineille, enterokokkien vastustuskykyä makrolideille koodaavat kirjallisuuden mukaan usein tai pääasiassa eri *erm*-geenit, jotka antavat vastustuskyvyn myös linkosamideille ja streptogramiini B:lle; ihmislääkinnässä ollaan kliinisen ongelman edessä, jos makrolideille vastustuskykyiset enterokokit ovat vastustuskykyisiä myös tärkeälle streptogramiini B:lle; kaksi linkosamidia on ihmislääkinnässä kliinisessä käytössä, nimittäin linkomysiini ja klindamysiini; kaksi streptogramiinia on ihmislääkinnässä kliinisesti tärkeitä vankomysiinille vastustuskykyisten enterokokkien aiheuttamien tulehdusten viimeisenä hoitokeinona, nimittäin pristinamysiini sekä dalfopristiiniin ja kinupristiiniin yhdistelmä,
- (11) eläinten ravitsemusta käsittelevä tiedekomitea toteaa myös, että tietyt hiirillä tehdyt kokeet ovat osoittaneet enterokokkien vastustuskyvyn erytromysiinille voivan siirtyä muihin bakteereihin *in vivo*; se toisaalta täsmentää, että erytromysiinille vastustuskykyiset eläinten enterokokit saattaisivat elää ihmisen elimistössä eri pituisia aikoja tai ne saattaisivat siirtää makrolidien vastustuskykyä kantavat geeninsä ihmisen bakteeriflooraan, erityisesti sellaisiin ihmisen bakteereihin kuin stafylokokit tai A-ryhmän streptokokit, mikä muodostaisi kliinisen ongelman ihmislääkinnässä, joko suoraan sen jälkeen, kun ne ovat tulleet ruoansulatuskanavaan, tai ympäristössä tapahtuvan geenienvaihdon kautta, mutta ettei näiden siirtymisten yleisyyttä pystytä arvioimaan,
- (12) näiden eri tekijöiden nojalla komissio puolestaan arvioi tietojen riittävän kiellon perusteeksi; on tarkoituksenmukaista välttää riskiä, että tylosiinifosfaatin ja spiramysiinin aiheuttaman ristiresistenttien bakteerien valikoitumisen seurauksena sellaisten ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kuin etenkin erytromysiinin, mahdollisesti linkomysiinin, klindamysiinin, pristinamysiinin ja uuden, lähiaikoina ihmislääkkeeksi todennäköisesti hyväksyttävän dalfopristiiniin ja kinupristiiniin yhdistelmän teho heikkenisi,
- (13) lisäksi spiramysiiniä käytetään ihmislääkinnässä ja niin ollen spiramysiinin lisäainekäytöstä johtuva vastustuskykyisten bakteerien valikoituminen lisää spiramysiinille vastustuskykyisten mikrobien määrää, ja nämä voisivat siirtyä eläimestä ihmiseen ja siten heikentää spiramysiinin tehokkuutta ihmislääkinnässä,
- (14) komissio on kuullut eläinten ravitsemusta käsittelevää tiedekomiteaa saadakseen tietää, muodostavatko *E. faecium*- ja stafylokokkibakteerit, jotka ovat virginiamysiinin kasvunestäjäkäytöstä johtuen kehittyneet vastustuskykyisiksi streptogramiinille, välittömän riskin kansanterveydelle tai voisivatko ne muodostaa sen tulevaisuudessa, jos streptogramiiniin asema ihmisten vakavien tulehdusten hoidossa kehittyisi myöhemmin keskeiseksi,
- (15) perustelujen tarkastelun jälkeen komitea toteaa 10 päivänä heinäkuuta 1998 antamassaan lausunnossa, ettei virginiamysiinin käyttö kasvun estäjänä muodosta todellista välitöntä riskiä kansanterveydelle Tanskassa, koska Tanska ei ole toimittanut

(1) Rehujen lisäaineista annetun neuvoston direktiivin 70/524/ETY muuttamisesta 15 päivänä joulukuuta 1997 annettu komission direktiivi 97/72/EY (EYVL L 351, 23.12.1997, s. 55).

uutta näyttöä osoittaakseen eläimistä peräisin olevien streptogramiiniinille vastustuskykyisten organismien siirtymisen ihmisen ruuansulatuskanavassa oleviin organismeihin, mikä siten vaarantaisi ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden käytön tulevaisuudessa; se korostaa, ettei Tanskassa nykyisellään ole tarvetta turvautua streptogramiineihin, koska nykyiset hoitokeinot enterokokkien ja stafylokokkien aiheuttamien tulehdusten hoitamiseksi ovat siellä edelleen tehokkaita,

- (16) eläinten ravitsemusta käsittelevä tiedekomitea myöntää kuitenkin eläimissä olevien vastustuskykyisten geenien voivan muodostaa riskin ihmisille; komission näkemystä poiketen komitea katsoo, että riskien kokonaisvaltaista arviointia ei voida tehdä ennen kuin on käytettävissä eläimistä peräisin olevan antimikrobiresistenssin siirtymistehoa koskevia kvantitatiivisia tietoja,
- (17) eläinten ravitsemusta käsittelevä tiedekomitea on huolestunut vankomysiiniresistenssin lisääntymisestä metisilliiniresistenteissä enterokokeissa ja *Staphylococcus aureus* -kannoissa, jotka ovat yhä useammin sairaalainfektioiden aiheuttajia, erityisesti Yhdysvalloissa ja Etelä-Euroopassa; tämä saattaisi vaatia streptogramiiniinien käytön viimeisenä keinona muille antibiooteille vastustuskykyisiksi muuttuneiden mikrobien aiheuttamien sairauksien hoidossa,
- (18) eläinten ravitsemusta käsittelevä tiedekomitea toteaa lausunnossaan, että kaikilla siipikarjasta ja sioista eristetyillä virginiamysiinille resistentillä enterokokeilla ja stafylokokkeilla on samanaikainen vastustuskyky ihmislääkinnässä käytetylle pristinamysiinille ja lähiaikoina ihmislääkkeeksi todennäköisesti hyväksyttävän dalfopristiinin ja kinupristiinin yhdistelmälle,
- (19) eläinten ravitsemusta käsittelevä tiedekomitea toteaa myös, että virginiamysiinille resistentiksi tekevän geenin *sat A* siirtymistä tapahtuu *Enterococcus faecium* -bakteerin isogeenisten kantojen välillä *in vitro*; virginiamysiinille resistenttejä *E. faecium* bakteereita on löydetty 22 prosentista siasta ja 54 prosentista siipikarjasta peräisin olevia elintarvikkeita; ihmisten suolistomikrobeissa esiintyy geneettisiä tekijöitä, jotka aiheuttavat vastustuskyvyn virginiamysiinille, mutta niiden esiintymistäajuutta ei tunneta; kahdella sekä virginiamysiinille että pristinamysiinille resistentillä *E. faecium* -bakteerikannalla, joista toinen on eristetty eräästä hollantilaisesta maanviljelijästä ja toinen hänen siipikarjastaan, on sama geneettinen koodi, ja vaikka yhden tapauksen perusteella ei voi tehdä

yleistyksiä vastustuskykyisten enterokokkien siirtymisestä eläimestä ihmiseen, se on kuitenkin komissiolle osoitus, jonka muut tapaukset saattavat tulevaisuudessa vahvistaa,

- (20) eläinten ravitsemusta käsittelevän tiedekomitean mielestä Tanska on tuonut tärkeää uutta tietoa elokuussa 1998 osoittamalla *in vivo* koeolosuhteissa rottien ruuansulatuskanavassa plasmidissa olevan geenin *sat A* siirtymisen *E. faecium* -bakteerin isogeenisten kantojen välillä,
- (21) tässä tilanteessa komissio puolestaan arvioi, että on tarkoituksenmukaista välttää riskiä, että virginiamysiinin aiheuttaman ristiresistenttien bakteerien valikoitumisen seurauksena sellaisten ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kuin pristinamysiinin ja uuden, lähiaikoina ihmislääkkeeksi hyväksyttävän dalfopristiinin ja kinupristiinin yhdistelmän teho heikeneisi,
- (22) myös syklisiin polypeptideihin kuuluvaa sinkkibasitrasiiinia käytetään ihmislääkinnässä lähinnä ihon ja limakalvojen paikalliseen hoitoon; julkaisut osoittavat, että se saattaisi soveltua käytettäväksi ihmislääkinnässä kliinisen ongelman muodostavien vankomysiinille vastustuskykyisten enterokokkien aiheuttamien tulehdusten hoitoon; sinkkibasitrasiiinille vastustuskykyisten *Enterococcus faecium* -bakteerien prosenttiosuus on todella suurempi sinkkibasitrasiiinia saaneilla kananpojilla kuin sellaisilla kananpojilla, jotka eivät ole sitä saaneet; vastustuskyky saattaisi siirtyä eläimestä ihmiseen ja heikentää ihmislääkkeenä käytetyn sinkkibasitrasiiinin tehokkuutta; sinkkibasitrasiiinin tehokkuus ihmislääkinnässä olisi siis säilytettävä,
- (23) Maailman terveysjärjestön lokakuussa 1997 Berliinissä pidetyn konferenssin, Euroopan unionin talous- ja sosiaalikomitean, Maailman eläintautijärjestön sekä syyskuussa 1998 Kööpenhaminassa pidetyn mikrobiuhkaa koskeneen konferenssin päätöslauselmien mukaisesti antibioottiresistenssiä on tästä lähtien pidettävä merkittävänä, monitahoisena ja kansainvälisenä ongelmana; näiden konferenssien suositusten mukaisesti on toivottavaa toteuttaa antibioottien käytöstä aiheutuvan mikrobivastustuskyvyn yleinen valvontaohjelma; lisäksi olisi pyrittävä pysäyttämään sairaaloissa mutta myös väestössä esiintyvä vastustuskyvyn lisääntyminen,
- (24) uusiin antibioottiluokkiin kuuluvat lääkkeet eivät vielä lähitulevaisuudessa ole valmiita hyväksyttäväksi; sen vuoksi on välttämätöntä säilyttää vielä tällä hetkellä tehokkaiden, ihmisten hoitoon käytettävien lääkkeiden tehokkuus,

- (25) yksi erityisesti ihmislääkkeiden käyttöä koskeva keino muiden joukossa tähän päämäärään pääsemiseksi on olla kasvattamatta resistenttien bakteerien määrää eläimissä, etenkin kun tämä resistenssi saattaa siirtyä ihmiseen ja heikentää siten ihmislääkkeiden tehokkuutta; lukuisat tieteelliset tutkimustulokset osoittavat tällaista siirtymistä tapahtuvan, eikä ainoastaan eläintauteja aiheuttavissa vaan myös normaaliflooran organismeissa,
- (26) yksi keino estää tällainen ilmiö, jonka alkuperänä on karjankasvatuksessa joko eläinlääkkeinä tai lisäaineina käytetyt antibiootit, on peruuttaa hyväksyntä sellaisten antibioottien käytölle lisäaineina, jotka ovat sallittuja ihmislääkkeinä tai joiden tiedetään aiheuttavan ristiresistenssin kehittymistä useille ihmislääkinnässä käytetyille antibiooteille; nämä aineet on painavista syistä rajoitettava ihmislääkinnälliseen käyttöön,
- (27) sinkkibasitrasiiini-, spiramysiini-, virginiamysiini ja tylosiinifosfaattiantibioottien kieltoa on pidettävä suojaavana varotoimenpiteenä, jota voidaan tarkastella uudelleen toteutettavien tutkimusten ja käyttöön otetun valvontaohjelman perusteella,
- (28) nykyisen tieteellisen ja teknisen tietämyksen perusteella näyttää kuitenkin siltä, ettei Ruotsin kuningaskunnan esittämä aineisto oikeuta peruuttamaan ionoforiryhmään kuuluvien monensiininatrium- ja salinomysiininatriumantibioottien hyväksymistä, koska ainoatakaan ionoforia ei toistaiseksi käytetä ihmis- tai eläinlääkinnässä eivätkä nämä kaksi ainetta nykytietämyksen mukaan aiheuta ristiresistenssin valikoitumista ihmis- tai eläinlääkinnässä käytetyille antibiooteille,
- (29) sinkkibasitrasiiini-, spiramysiini-, virginiamysiini ja tylosiinifosfaattiantibioottien kieltoa on pidettävä suojaavana varotoimenpiteenä, jota voidaan harkita uudelleen toteutettavien tutkimusten ja käyttöön otettavan valvontaohjelman perusteella, ja
- (30) nykyisen tieteellisen ja teknisen tietämyksen perusteella näyttää myös siltä, ettei Ruotsin kuningaskunnan esittämä aineisto oikeuta kieltämään fosfoglykolipidien ryhmään kuuluvaa flavofosfolipoliantibioottia, koska ainoatakaan samaan ryhmään kuuluvaa ainetta ei toistaiseksi käytetä ihmis- tai eläinlääkinnässä eikä flavofosfolipoli nykytietämyksen mukaan aiheuta ristiresistenssin valikoitumista ihmis- tai eläinlääkinnässä käytetyille antibiooteille,
- (31) nykyisen tieteellisen ja teknisen tietämyksen perusteella näyttää lisäksi siltä, ettei Ruotsin kuningaskunnan esittämä aineisto oikeuta kieltämään ortosomysiinien ryhmään kuuluvaa avilamysiiniantibioottia, koska ainoatakaan tähän ryhmään kuuluvaa ainetta ei toistaiseksi käytetä ihmislääkinnässä; tätä päätöstä tarkastellaan uudelleen niiden lisätutkimusten pohjalta, jotka avilamysiinin liikkeelle laskemisesta vastuussa olevan valmistajan on tehtävä ja jotka koskevat vastustuskyvyn mekanismeja, tietyissä mikro-organismeissa, etenkin *Enterococcus faecium* -bakteereissa kehittyvää vastustuskykyä sekä mahdollista ristiresistenssiä everninomysiinille, joka on kehitteillä tulevaa ihmislääkkeeksi hyväksymistä varten, tai muille ihmislääkinnässä käytetyille aineille, joilla on sama vaikutuskohta kuin avilamysiinillä,
- (32) monensiininatriumin, salinomysiininatriumin, flavofosfolipolin ja avilamysiinin hyväksymisen voimassapitämistä on tarkasteltava uudelleen tieteellisen ohjauskomitean perustaman antimikrobiresistenssiä käsittelevän työryhmän tulosten pohjalta,
- (33) Ruotsin kuningaskunnan on sovellettava yhteisön rehujen lisäaineita koskevaa lainsäädäntöä kokonaisuudessaan 31 päivän joulukuuta 1998 jälkeen,
- (34) tämän asetuksen säännösten noudattamisen varmistamiseksi tarvitaan siirtymäkautta niissä jäsenvaltioissa, joissa yksi tai useampi 1 artiklassa mainituista lisäaineista hyväksytään tällä hetkellä, ja
- (35) pysyvän rehuksenteen lausunnon puuttumisen vuoksi komissio ei ole voinut antaa suunnitelmiaan asiaa koskevia säännöksiä direktiivin 70/524/ETY 23 ja 24 artiklassa säädettyjä menettelyjä noudattaen,

ON ANTANUT TÄMÄN ASETUKSEN:

### 1 artikla

Poistetaan direktiivin 70/524/ETY liitteeseen B merkityt seuraavat antibiootit:

- Sinkkibasitrasiiini
- Spiramysiini
- Virginiamysiini
- Tylosiinifosfaatti.

*2 artikla*

Komissio tarkastelee uudelleen ennen 31 päivää joulukuuta 2000 tämän asetuksen säännöksiä niiden tulosten perusteella, jotka saadaan

- kyseisten antibioottien käytöstä kehittyneitä vastustuskykyä koskevista eri tutkimuksista ja
- antibioottia saaneilla eläimillä suoritettavasta mikrobi-vastustuskyvyn valvontaohjelmasta, jonka toteuttavat erityisesti kyseisten lisäaineiden liikkeeseen laskemisesta vastaavat henkilöt.

*3 artikla*

Tämä asetus tulee voimaan päivänä, jona se julkaistaan *Euroopan yhteisöjen virallisessa lehdessä*.

Sitä sovelletaan 1 päivästä tammikuuta 1999.

Jos jokin jäsenvaltio ei tämän asetuksen voimaantulopäivään mennessä ole kuitenkaan yhteisön oikeuden mukaisesti kieltänyt yhden tai useamman tämän asetuksen 1 artiklassa tarkoitettua antibiootin käyttöä, tämä antibiootti tai nämä antibiootit ovat kyseisissä jäsenvaltioissa edelleen hyväksytyjä 30 päivään kesäkuuta 1999.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 17 päivänä joulukuuta 1998.

*Neuvoston puolesta*

W. MOLTERER

*Puheenjohtaja*

---